

23 Οκτωβρίου 2015

Παρουσίαση Περιστατικών: *σ. Guillain-Barre σε ασθενείς που λάμβαναν αντι-TNF α*

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΚΛΕΑΝΘΟΥΣ
ΕΙΔ/ΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
Γ.Ν.ΛΕΥΚΩΣΙΑΣ

ΧΡΥΣΤΑΛΛΑ ΣΚΟΡΔΗ
ΕΙΔ/ΝΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
Γ.Ν.ΛΕΥΚΩΣΙΑΣ

Παρουσίαση Περιστατικού:1

Άνδρας 57 ετών παραπέμπεται στο ΤΑΕΠ λόγω αδυναμίας κάτω άκρων , αιμωδιών άνω άκρων από 72 ώρου με προοδευτική επιδείνωση. Από 24 ώρου έναρξη δυσκαταποσίας στα στερεά και τα υγρά. Δεν αναφέρεται πρόσφατη λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ή ΓΕΣ. Προ 11 ημερών λήψη adalimumab(Humira[®])

ΑΙ: ν.Chrons από 2 ετίας, Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα από >10 έτη, ΑΥ

Φάρμακ. αγωγή: istapril 5mg 1x1, adalimumab ανα 15 ημέρες από 2ετίας

Λάμβανε etanercept (enbrel[®]) που διέκοψε προ 2ετίας, με τη διάγνωση της ΙΦΝΕ.

Παρουσίαση Περιστατικού

Κλινικώς:

Αιμοδυναμικά σταθερός, απύρετος

Πλήρως προσανατολισμένος

ANE: εγκεφαλικές συζυγίες κφ, δυσκαταποσία

Μυική ισχύς 4/5(δικεφάλου) άνω άκρων άμφω, 3/5(τετρακεφάλου) κάτω άκρων άμφω

Κατηρημένα τενόντια αντανακλαστικά, αιμωδίες άνω άκρων και περιστοματικά

Λοιπή κλινική εξέταση χωρίς αξιόλογα ευρήματα

Την προηγούμενη ημέρα της εισαγωγής, ο ασθενής επισκέφθηκε ιδιώτη νευρολόγο και έφερε ΗΜΓ: ενδεικτικό σ. Guillain-Barre, MRI N.M: χωρίς ευρήματα, ΟΝΠ:λευκωματοκυτταρικός διαχωρισμός → Guillain Barre syndrome (GBS)

Πορεία Νόσου

Διακοπή adalimumab

Άμεση έναρξη IVIG για 3 ημέρες , με επιδείνωση μυικής αδυναμίας και δυσκαταποσίας.

Διακοπή IVIG και διενέργεια 8 κύκλων πλασμαφαίρεσης με κλινική βελτίωση ασθενούς

Μεταφορά στο Τμήμα Παραπληγικών για αποκατάσταση, όπου κατά την αποκατάσταση εμφάνιση έξαρσης ΙΦΝΕ και επιδείνωσης μυικής ισχύος και δυσκαταποσίας.

Κατά την τοποθέτηση διαυλικού ΚΦΚ, εμφανίζει αναπνευστική ανακοπή, διασωληνώνεται και μεταφέρεται στη ΜΕΘ όπου ξεκινά νέος κύκλος πλασμαφαιρέσεων(8 κύκλοι). Έναρξη Methotrexate και κορτικοστεροειδών για τον έλεγχο της ΙΦΝΕ.

Εξέρχεται από ΜΕΘ με τραχειοστομία-βαλβίδα φώνησης, ρινογαστρικό σωλήνα για σίτιση και ουροκαθετήρα.

Παρουσίαση Περιστατικού:2

Άνδρας 50 ετών παραπέμπεται στο ΤΑΕΠ λόγω αδυναμίας άνω και κάτω άκρων από 24ώρου σταδιακά επιδεινούμενης. Δεν αναφέρεται πρόσφατη λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού ή ΓΕΣ. Προ 3 ημερών λήψη etanercept (enbrel®)

ΑΙ: Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα από 5ετίας

Φάρμακ. αγωγή: etanercept (enbrel®) 50mg/εβδομάδα από 5ετίας, methotrexate 12,5 mg/εβδομάδα, folic acid 5mg/ εβδομάδα

Παρουσίαση Περιστατικού

Κλινικώς:

Αιμοδυναμικά σταθερός, απύρετος

Πλήρως προσανατολισμένος

ANE: εγκεφαλικές συζυγίες κφ

Μυική ισχύς 4/5(δικεφάλου) άνω άκρων άμφω, 3/5(τετρακεφάλου) κάτω άκρων άμφω

Κατηργημένα τενόντια αντανακλαστικά

Λοιπή κλινική εξέταση χωρίς αξιόλογα ευρήματα

ΗΜΓ: εικόνα απομυελίνωσης, MRI εγκεφάλου: χωρίς παθολογικά ευρήματα MRI Ν.Μ: ΑΜΣΣ και ΟΜΣΣ εικόνα συμβατή με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, χωρίς μυελοπάθεια, ΟΝΠ: λευκωματοκυτταρικός διαχωρισμός → Guillain Barre syndrome (GBS)

Πορεία Νόσου

Διακοπή etanercept

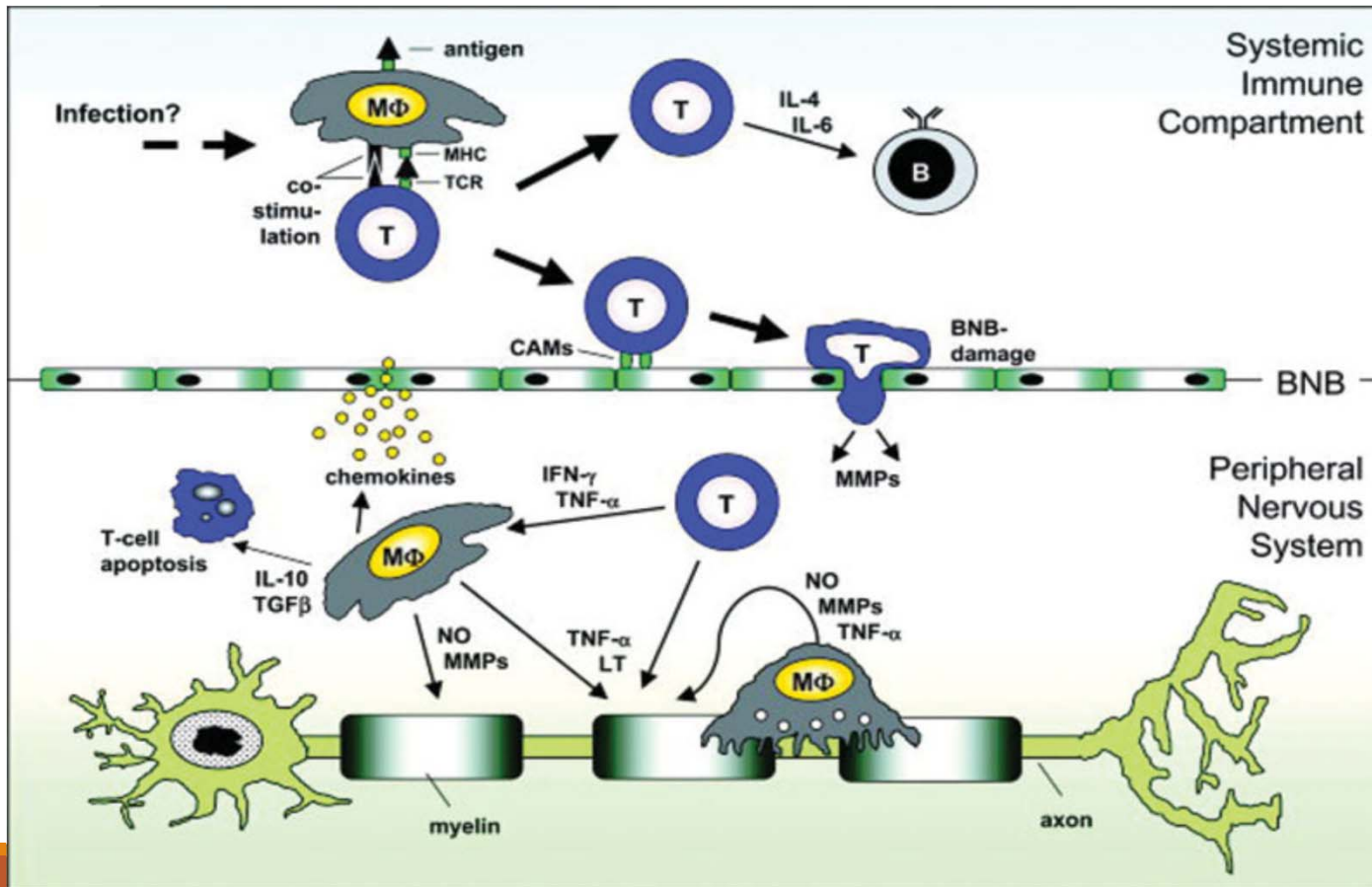
Άμεση έναρξη IVIG για 5 ημέρες , με μικρή βελτίωση μυικής αδυναμίας και εξιτήριο από το νοσοκομείο με οδηγίες για φυσιοθεραπεία(διακοπή methotrexate)

Επανεισαγωγή για νέο κύκλο IVIG, 1 εβδομάδα αργότερα, λόγω επιδείνωσης της μυικής αδυναμίας στο προγραμματισμένο follow-up.Επανάληψη MRI NM: χωρίς νέα ευρήματα.

Κατά τη νοσηλεία διακοπή IVIG, και διενέργεια 7 κύκλων πλασμαφαίρεσης με σημαντική βελτίωση μυικής αδυναμίας. Εξέρχεται χωρίς αγωγή, με οδηγίες για φυσιοθεραπεία.

Τους επόμενους μήνες, ενώ υπήρξε πλήρης αποδρομή των νευρολογικών συμπτωμάτων, έναρξη σουλφασαλαζίνης 500mg 2x3, για αντιμετώπιση οσφυαλγίας σχετιζόμενης με το ρευματικό του νόσημα.

TNF-α και φλεγμονώδεις νευροπάθειες



- MS: TNF-α σε ενεργές πλάκες και ENY
- GBS: αυξημένα επίπεδα TNF-α στον ορό, σχετιζόμενα με βαρύτητα
- CIDP: αυξημένα επίπεδα TNF-α στον ορό
- Autoreactive T cells
- Ενεργοποίηση μακροφάγων → απομυελίνωση
- TNF-α νευροτοξικό

Muscle Nerve **37**: 281–292, 2008

Αντι-TNF-α και φλεγμονώδεις νευροπάθειες

- «TNF neutralization in MS: lenercept failed to be beneficial and increased MS attack frequency»

NEUROLOGY 1999;53:457-465

- «Guillain-Barre and Miller Fisher Syndromes occurring with Tumor Necrosis Factor a Antagonist Therapy»

ARTHRITIS&RHEUMATISM 2006;54:1429-1434

Proposed theories:

1. Increase T-cell autoreactive cells (penetration into CNS)
2. Down regulation of TNFR2 (proliferation of oligodendrocytes and damage repair)
3. Down regulation IL-10 and up regulation of IL-12, IFN- γ (associated with demyelination process)
4. Unmask a latent infection inciting an autoimmune demyelinating process

Demyelinating Disease in Patients Treated with TNF Antagonists in Rheumatology: Data from BIOBADASER, a Pharmacovigilance Database, and a Systematic Review

Table 3 Differences in the Demyelinating Cases Between the 3 Consulted Sources

	Case Reports ^a	FEDRA ^b	BIOBADASER ^c
Table 2 Incidence of IR, incidence			
BIOBADASER	48	19	14
Treatments			
Infliximab			
n	34 (71)	10 (53)	9 (64)
Patient-years	45 (16)	49 (14)	51 (11)
IR	0.73 (0.58)	0.96 (0.77)	1.44 (1.25)
Etanercept			
n			
Patient-years			
IR			
Adalimumab			
n			
Patient-years			
IR			
All TNF-antagonists			
n			
Patients-years			
IR			
General population			
Spain (n=1000000)			
n	23 (48)	11 (58)	8 (57)
Patient-years	21 (44)	6 (32)	5 (36)
IR	4 (8)	2 (11)	1 (7)
n			
Patient-years			
IR			
n	10 (21)	9 (47)	1 (7)
Patient-years	13 (27)	7 (37)	4 (29)
IR	11 (23)	2 (11)	9 (65)
n	14 (29)	1 (5)	0 (0.0)
Patient-years			
IR			
n	24 (50)	7 (37)	5 (36)
Patient-years	22 (46)	—	1 (7)
IR	1 (2)	8 (42) ^d	7 (50)
n	1 (2)	4 (21)	1 (7)

^aSystematic literature review.
^bSpanish pharmacovigilance system database.
^cSpanish register of biologic drugs in rheumatic patients.
^dNot recovered when the report was sent.

Pattern of demyelination occurring during anti-TNF- α therapy: a French national survey

Raphaèle Seror^{1,*}, Christophe Richez^{2,*}, Christelle Sordet³, Stéphanie Rist⁴, Laure Gossec⁵, Guillaume Direz⁶, Eric Houvenagel⁷, Jean-Marie Berthelot⁸, Christian Pagnoux⁹, Emmanuelle Dernis¹⁰, Sylvie Melac-Ducamp¹¹, Beatrice Bouvard¹², Caroline Asquier¹³, Antoine Martin¹⁴, Xavier Puechal¹⁰ and Xavier Mariette¹ for the Club Rhumatismes et Inflammation Section of the SFR

	All patients (n = 33)	Patients with CNS involvement (n = 22)	Patients with PNS involvement (n = 11)	P-value
Age, years	44.7 (13.3-79.4)	40.1 (13.3-75.8)	49.7 (36.7-79.4)	0.02
Sex, women, n (%)	22 (66.7)	17 (77.3)	5 (45.0)	0.21
Underlying disease, n (%)				
RA	16 (48.5)	12 (54.5)	4 (36.0)	0.57
AS	11 (33.3)	6 (27.3)	5 (45.0)	
PsA	4 (12.1)	3 (13.6)	1 (9.0)	
Other	2 (8.8)	1 (4.5)	1 (9.0)	
Disease duration, years	6.3 (2.3-38.5)	6.0 (2.4-38.5)	5.6 (2.3-36.5)	0.98
Number of previous DMARDs	2 (0-5)	2 (0-5)	1.5 (0-5)	0.98
Last anti-TNF- α , n (%)				
Infliximab	16 (48.5)	9 (40.1)	7 (64.0)	0.52
Etanercept	11 (33.3)	8 (36.4)	4 (36.0)	
Adalimumab	6 (18.2)	5 (22.7)	1 (9.0)	
Time to anti-TNF- α initiation	10.2 (1.5-39.9)	9.1 (2.6-33.0)	13.1 (1.5-39.9)	0.69
Concomitant treatments, n (%)				
Concomitant DMARD	15 (45.4)	9 (40.1)	6 (54.0)	0.54
MTX	10 (30.3)	7 (31.8)	3 (27.0)	
SSZ	3 (9.1)	1 (4.5)	2 (18.0)	
LEF	2 (6.1)	1 (4.5)	1 (9.0)	

- CNS involvement twice as often as PNS
- 2 patients had positive rechallenge
- No difference between soluble receptor and monoclonal antibodies
- DD persisted despite discontinuation of therapy (4 patients)
- Most patients required specific treatment of neurological DD (e.g. IVIG)
- Flares of the rheumatic disease after the discontinuation of therapy

Rheumatology 2013;52:868874

Συζήτηση

- Παθογενετικός μηχανισμός?
- Επανάραξη ιδίου ή άλλου αντι-TNF α παράγοντα μετά την εμφάνιση απομυελινωτικής νόσου ως επιπλοκής στη θεραπεία?
- Έναρξη άλλου βιολογικού παράγοντα μετά από εμφάνιση απομυελίνωσης με αντι-TNF α παράγοντα ?

???

Ευχαριστώ!

